

第5回森和英記念計算科学研究会報告

横紋筋の自励振動現象 (SPOC: SPontaneous Oscillatory Contraction)

新谷正嶺, 戸次直明, 石渡信一

横紋筋は溶液条件, 例えば Ca^{2+} 濃度に応じて収縮, 弛緩の状態になることが一般的に知られている。しかし, その中間の Ca^{2+} 濃度において, 横紋筋は第3の状態, SPOC (SPontaneous Oscillatory Contraction) 状態となることが見出された。この状態は, 一定の中間活性化レベルの収縮活性溶液条件において, サルコメアが自発的に収縮振動を繰り返し続ける動的状態である。この状態は分子モーター集合体が創発する階層に特徴的なダイナミクスであり, 顕著な協同現象でもある。ここでは, 横紋筋研究の流れを踏まえて SPOC 現象を紹介する。

1. 横紋筋研究の歴史

横紋筋の研究は約半世紀前に大きな進展を果たした。横紋筋は名前の通り, 外見上規則正しい横紋構造がみられる筋肉で, 骨格筋と心筋が属する。横紋筋の収縮系は収縮による機械的仕事を行う生体分子機械である。この横紋筋の収縮は2種類の筋フィラメント, 太い(ミオシン)フィラメントと細い(アクチン)フィラメントの相対的滑り運動によって発生する。この滑り運動機構の実験的説明は, 光学顕微鏡による観察 (Huxley and Niedergerke, 1954) と電子顕微鏡による観察 (Huxley and Hanson, 1954) によって与えられた。この滑り運動機構は骨格筋の最大発生張力が太いフィラメントと細いフィラメントの重なり部分と比例するという生理学研究 (Gordon et al., 1966a, b) によって裏付けられた。この事実は, 少なくとも骨格筋において, 発生張力は単純にクロスブリッジ(アクチンと結合したミオシン分子頭部の構造)の数に比例することを示している。一方, 心筋では, 筋繊維を引き伸ばすと(2つの筋フィラメントの重なり部分の大きさにかかわらず)発生張力が上がる(フランク-スターリングの法則)ことが知られている。滑り運動機構の理論的説明は Huxley (1957) によって定常状態における力と速度の関係性のデータに基づきなされた。過渡期の振動応答特性に関しては Huxley and Simmons (1971) によってクロスブリッジ回転説 (Huxley, 1969) に基づく見事な説明がなされ, 以降このクロスブリッジ回転説は滑り運動機構研究の土台となった。しかし, これらの研究はすべて, 最大張力発生状態 (ON state) の筋肉の力発生とエネルギー消費の特性から議論されたものである。

一方, 筋収縮系の ON (収縮)-OFF (弛緩) state 制御は興奮収縮連関の理解のために重要である。江橋らが発見したトロポニン (Ca 結合タンパク)-トロポミオシン系が細いフィラメントに存在し, μM の遊離 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ による制御を行っている。この制御系の存在が横紋筋の収縮系が弛緩状態になるためには必要となる (Ebashi and Endo, 1968, Ebashi et al., 1969, Ebashi, 1991)。ATP 存在下で力発生をするクロスブリッジ結合は Ca^{2+} 非結合のトロポニンによって阻害される。このため, 興奮収縮連関は以下のような機構であると理解された。活動電位が筋細胞膜上の電位依存性 Ca^{2+} チャネルを開口させ, 細胞外から細胞内へ微量の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ を流入させる。これにより細胞内 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 濃度が上昇し, それをトリガーとなって, 筋小胞体と呼ばれる高 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 濃度を維持している細胞内小器官に局在するリアノジンレセプ

ター (Ca^{2+} チャネル) が開く。濃度差から、さらに筋小胞体から Ca^{2+} が流出し、細胞質内の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 濃度が上昇して μM の濃度に達する。すると、筋収縮系の細いフィラメント上にあるトロポニンに Ca^{2+} が結合し、構造変化をすることにより、クロスブリッジ阻害状態が解消される。ATP (ADP/Pi) を結合したクロスブリッジが形成され、太いフィラメントと細いフィラメントの滑り運動が発生し、筋収縮系が収縮する。やがて筋小胞体膜に存在する Ca^{2+} 回収ポンプ (ATP がエネルギー源) や Ca^{2+} チャネルの働きにより細胞内 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は筋小胞体内に汲み上げられる。するとトロポニンから Ca^{2+} が解離し再びクロスブリッジ形成を阻害するようになり、筋収縮系は再び弛緩状態に戻る。

しかし、この因果関係は単純な一方通行ではない。いくつかのフィードバックループが存在することが報告されている。Mechano-electric フィードバック機構の存在は広く知られている (Kohl and Ravens, 2003)。これも良く知られているが、トロポニンへの Ca^{2+} 結合はクロスブリッジの形成を促進させるが、逆にクロスブリッジの形成はトロポニンの Ca^{2+} 結合を促進する (Bremel and Weber, 1972)。これはタンパク集合体レベルでのフィードバックループの存在の例であり、これ以外にも、未知のフィードバックループが存在する可能性は高い。

収縮状態と弛緩状態の中間の状態を実現するような、一定の溶液条件にすると、サルコメア長 (Z線で仕切られた横紋筋の収縮ユニット) は自励振動状態になることが見出された。石渡らはこの状態を SPOC (SPontaneous Oscillatory Contraction) と命名した (Okamura and Ishiwata, 1988 and Ishiwata and Yasuda, 1993)。我々は chemo-mechanical feed-back (CMF) loop が上述の興奮収縮連関の中に存在していることを期待している。つまり、ATPase 等のアクトミオシン複合体の酵素活性サイクルとクロスブリッジによる力発生、タンパク集合体の変形、これらの間の変調がフィードバックループを形成しているだろうと考えている。

近年、少数のミオシン分子と単一のアクチンフィラメントで自励振動を惹起できることが示された (Placais et al., 2009)。筋収縮系は 1 分子レベルから筋原線維、筋繊維のレベルまでの各階層で、各階層に特徴的な自励振動特性を持っている可能性がある (Ishiwata et al., 2010)。

2. SPOC の特徴

SPOC は筋収縮系における収縮と弛緩と並ぶ第 3 の状態である。SPOC は一過性の現象ではなく、化学的溶液条件を一定となるように固定しても発生する。故に、「状態」と言える。収縮と弛緩の状態を制御する化学溶液成分の濃度を軸に取った 3 次元状態相図を作成すると、SPOC の発生条件は収縮条件と弛緩条件の間の挟まれた領域に存在する (Fig 1. A)。SPOC 時のサルコメア振動波形は、素早い伸展と遅い収縮とからなるノコギリ波形となる (Fig 1. B)。溶液条件を固定すると、SPOC の振幅と周期は一定に保たれる。各サルコメアの振動は隣接サルコメアに伝播していく (Fig 1. C)。この伝播の波、SPOC 波はほぼ一定速度である。等張性条件において、サルコメア振動波形は乱れず揃う (Fig 1. D)。

(A) 2 次元, 3 次元の横紋筋収縮系の状態図。pCa は ($\text{pCa} = -\log [\text{Ca}^{2+}]$) で定義される遊離 Ca 濃度。Pi は無機リン酸の濃度である。(B) SPOC 中のサルコメア長の振動パターン。(i) を伸展相, (ii) を収縮相と呼ぶ。(C) Auxotonic 条件 (筋原線維の全長と加える力がともに変動する条件) の筋原線維の SPOC 波の時間経過。T, X, I 軸はそれぞれ、時間、筋原線維上の位置、位相差像の輝度である。(D) 張力を変えた場合の等張性 SPOC 時の平均サルコメア長変化。掛けた張力は (a) $1.83 \times 10^4 \text{ N/m}^2$, (b) $2.17 \times 10^4 \text{ N/m}^2$,

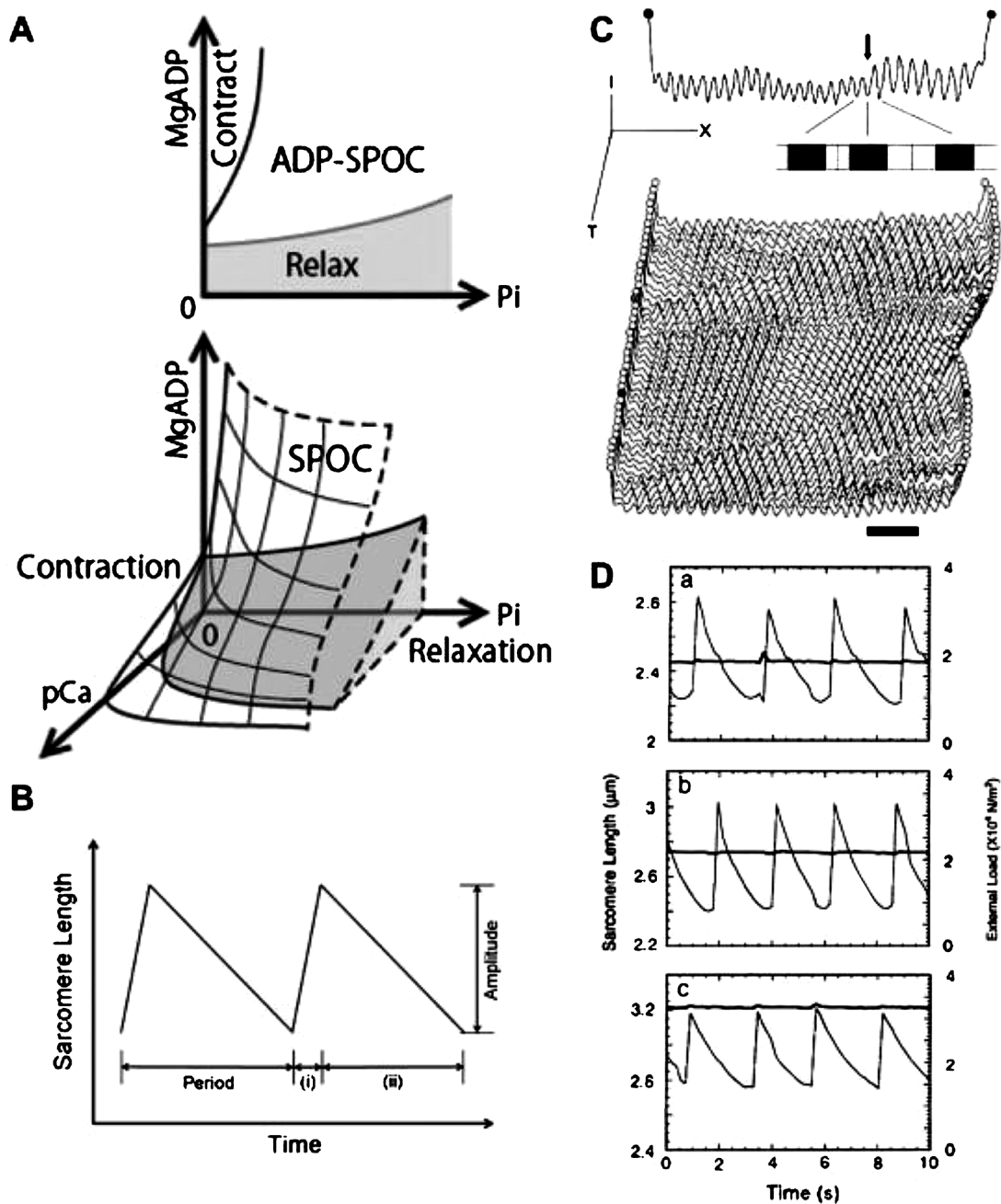


Fig 1. 横紋筋の SPOC を定義づける実験結果と模式図 (参考文献 [17] より)

(c) $3.27 \times 10^4 \text{ N/m}^2$.

3. 今後の SPOC 研究の展望

SPOC は生物運動の生理学研究における新たな実験計測の切り口として貢献しうる。たとえば、「あら

ゆる生物運動系モデルについて、運動制御パラメーターを中間活性化条件にしたときに自発的な振動状態が発生するか否か?」という、新たな視点を与えることができる。筋収縮系における SPOC の詳細な実験成果は、生物運動系にみられるどのような振動現象であれ、その仕組みを理解する上で大きなヒントとなることだろう。昨年、SPOC 実験結果を踏まえた数理モデルが佐藤、石渡らによって報告された (Sato et al., 2013)。この SPOC という中間階層の分子集合体が中間活性溶液条件で示す集団振動ダイナミクスが、実験と理論を両輪とした生体運動研究のための良い切り口として、さらに貢献していくことを願って、ここで筆を置くことにする。

参 考 文 献

- [1] Huxley, A. F. and Niedergerke, R., *Nature*. 173 (1954) 971-973.
- [2] Huxley, H. E. and Hanson, J., *Nature*. 173 (1954) 973-977.
- [3] Gordon, A. M. et al., *J Physiol*. 184 (1966a) 143-169.
- [4] Gordon, A. M. et al., *J Physiol*. 184 (1966b) 170-192.
- [5] Huxley, A. F., *Prog Biophys Biophys Chem*. 7 (1957) 255-318.
- [6] Huxley, A. F. and Simmons., *Nature*. 233 (1971) 533-538.
- [7] Huxley, H. E., *Science*. 164 (1969) 1356-1366.
- [8] Ebashi, S. and Endo, M., *Prog Biophys Mol Biol*. 18 (1968) 123-183.
- [9] Ebashi, S. et al., *Q Rev Biophys*. 2 (1969) 351-384.
- [10] Ebashi, S., *Annu Rev Physiol* 53 (1991) 1-16.
- [11] Kohl, P. and Ravens, U., *Prog Biophys Mol Biol*. 82 (2003) 3-9.
- [12] Bremel, R. D. and Weber, A., *Nat New Biol*. 238 (1972) 97-101.
- [13] Okamura, N. and Ishiwata, S., *J Muscle Res Cell Motil*. 9 (1988) 111-119.
- [14] Ishiwata, S. and Yasuda, K., *Phase Transitions*. 45 (1993) 105-136.
- [15] Placais, P. Y. et al., *Phys Rev Lett*. 103 (2009) 158102.
- [16] Ishiwata, S. et al., *HFSP J*. 4 (2010) 100-104.
- [17] Ishiwata, S. et al., *Prog Biophys Mol Biol*. 105 (2011) 187-198.
- [18] Sato, K. et al., *Phys Rev Lett*. 111 (2013) 104-108.